

**Universitatea de Medicină și Farmacie  
„Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca**

## **TEZĂ DE DOCTORAT**

**MONITORIZAREA COMPLEXĂ- GLICEMICĂ, TENSIONALĂ ȘI  
ELECTROCARDIOGRAFICĂ LA PERSOANELE CU DIABET ZAHARAT,  
OBEZITATE ȘI APNEE ÎN SOMN**

### **REZUMAT**

**Conducător științific  
Profesor Doctor Nicolae Hâncu**

**Doctorand  
Adriana Rusu**

### **CUPRINS**

<b>Lista de abrevieri</b>	<b>iii</b>
<b>INTRODUCERE</b>	<b>1</b>
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIUL TEMEI ABORDATE</b>	<b>3</b>
<b>I.1. Diabetul zaharat tip 2</b>	<b>3</b>
I.1.1. Epidemiologia diabetului zaharat	3
I.1.2. Patogeneza diabetului zaharat tip 2	3
I.1.3. Mecanismele patogenetice ale micro- și macroangiopatiei diabetice	4
I.1.4. Importanța controlului glicemic în diabetul zaharat tip 2	6
<b>I.2. Sindromul de apnee în somn</b>	<b>7</b>
I.2.1. Definiții	7

I.2.2. Screeningul și diagnosticul sindromului de apnee în somn de tip obstructiv	8
I.2.3. Tratamentul apneei în somn	9
I.2.4. SASO și bolile cardiovasculare	10
<b>I.3. Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv și diabetul zaharat tip 2</b>	15
I.3.1. Epidemiologia sindromului de apnee în somn la persoanele cu diabet. Factori de risc	15
I.3.2. Mecanisme patogenetice ale interacțiunii DZ-SASO	16
I.3.3. Efectul SASO asupra incidenței DZ tip 2 date provenite din studii clinice	23
I.3.4. Efectul prezenței SASO asupra echilibrului glicemic în DZ tip 2	25
I.3.5. Efectul terapiei SASO asupra controlului glicemic și insulinoresistenței la pacienții cu DZ tip 2	26
<b>CERCETAREA PERSONALĂ</b>	27
<b>II.1. Premisele cercetării</b>	27
Ipoteză	27
Obiective generale	27
Descrierea generală a cercetării, metodă	28
<b>II.2. Studiul transversal 1: determinarea prevalenței sindromului de apnee în somn de tip obstructiv simptomatic la pacienții obezi cu DZ tip 2</b>	29
II.2.1. Ipoteză, obiective	29
II.2.2. Metoda și analiza populației studiate	29
II.2.3. Rezultate	32
II.2.4. Interpretarea rezultatelor	41
II.2.5. Concluzii	44
<b>II.3. Studiul transversal 2: cuantificarea efectului prezenței și severității SAS asupra echilibrului glicemic, valorilor tensiunii arteriale și asupra riscului de aritmii ventriculare și supraventriculare</b>	45
II.3.1. Ipoteză, obiective	45
II.3.2. Metoda și analiza populației studiate	45
II.3.3. Rezultate	49
II.3.4. Substudiul efectul prezenței SAS asupra duratei și dispersiei diverselor intervale măsurate pe ECG	67
II.3.4. Interpretarea rezultatelor	73
II.3.5. Concluzii	79
<b>II.4. Studiul transversal 3: evaluarea influenței apneei în somn asupra variabilității glicemice cuantificată prin indici derivați din monitorizarea glicemică continuă</b>	81
II.4.1. Ipoteză, obiective	81
II.4.2. Metoda și analiza populației studiate	81
II.4.3. Rezultate	83
II.4.4. Interpretarea rezultatelor	91
II.4.5. Concluzii	93

<b>II.5. Discuții</b>	94
<b>II.6. Concluzii</b>	102
<b>II.7. Importanța cercetării</b>	105
III.1. Importanța teoretică	105
III.2. Importanța practică	106
<b>REFERINȚE</b>	107
<b>ANEXA 1</b>	122
<b>ARTICOLE PUBLICATE</b>	

**CUVINTE CHEIE:** *diabet zaharat tip 2, sindrom de apnee în somn, obezitate*

## **INTRODUCERE**

Prevalența diabetului și a obezității a atins proporții epidemice. Deși este un fapt acceptat că alimentația și reducerea activității fizice au contribuit la epidemia de obezitate, tot mai frecvent se vorbește de tulburările de somn ca factor de risc pentru apariția obezității, insulinoresistenței, diabetului zaharat tip 2 și a sindromului metabolic. Această preocupare s-a concretizat în publicarea în anul 2008 de către Federația Internațională de Diabet și American Heart Association/ American College of Cardiology a două rapoarte prin care se recunoșteau implicațiile tulburărilor respiratorii în timpul somnului și importanța înțelegerii interacțiunilor între apneea în somn și bolile cardiovasculare, și între apneea în somn și diabetul zaharat.

Indiferent de natura relației existente între sindromul de apnee în somn și diabetul zaharat, asocierea observată determină importante implicații clinice, epidemiologice și de sănătate publică. Studii clinice au demonstrat că prevalența morbidității și a mortalității cardiovasculare, atât în diabet cât și în sindromul de apnee în somn (SAS) este crescută, depășind-o pe cea din populația generală. Deși nu există studii care să evalueze consecințele cardiovasculare ale asocierii diabetului cu sindromul de apnee în somn, probabil riscul este cumulativ sau chiar sinergic. Patogeneza bolilor cardiovasculare în SAS este multifactorială, implicând mecanisme variate: creșterea tonusului simpatic, disfuncția endotelială, stresul oxidativ, statusul proinflamator, starea procoagulantă, insulinoresistența și alterarea metabolismului lipidic. Pacienții cu apnee în somn prezintă adesea obezitate abdominală, hipertensiune arterială, dislipidemie, insulinoresistență și hiperglicemie. Diabetul zaharat tip 2 asociază modificări metabolice similare. Nu este surprinzător faptul că prevalența DZ tip 2 la pacienții hipertensivi, obezi, cu sindrom de apnee în somn este de 40%.

În consecință, înțelegerea implicațiilor tulburărilor de somn în alterarea metabolismului glucidic și creșterea riscului cardiovascular ar putea contribui la prevenirea complicațiilor cronice ale diabetului zaharat.

**STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIUL TEMEI ABORDATE** cuprinde trei capitole:

**I.1. Diabetul zaharat tip 2** în care sunt prezentate succint date referitoare la epidemiologia și patogeneza diabetului zaharat tip 2, mecanismele patogenetice implicate în dezvoltarea complicațiilor micro- și macrovasculare ale diabetului zaharat, precum și importanța controlului glicemic.

**I.2. Sindromul de apnee în somn** cuprinde o descriere a datelor existente în literatură în acest moment referitoare la screeningul și diagnosticul apneei în somn, tratamentul acestei afecțiuni, precum și la mecanismele implicate în relația boli cardiovasculare- sindrom de apnee în somn.

**I.3. Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv și diabetul zaharat tip 2** prezintă date epidemiologice, mecanismele implicate în asocierea sindrom de apnee în somn- echilibru glicemic, precum și aspecte referitoare la efectele SAS asupra echilibrului glicemic și consecințele terapiei SAS asupra acestui din urmă aspect.

**CERCETAREA PERSONALĂ** include trei studii care au ca obiective:

- Evaluarea prevalenței sindromului de apnee în somn de tip obstructiv la persoanele cu diabet zaharat tip 2.
- Cuantificarea efectului prezenței și severității SAS asupra echilibrului glicemic.
- Evaluarea influenței prezenței și severității SAS asupra duratei și dispersiei intervalului QT, precum și asupra duratei și dispersiei undeii P.
- Evaluarea influenței prezenței și severității SAS asupra valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice.

## **II.2. STUDIUL TRANSVERSAL 1: DETERMINAREA PREVALENȚEI SINDROMULUI DE APNEE ÎN SOMN DE TIP OBSTRUCTIV SIMPTOMATIC LA PACIENȚII OBEZI CU DZ TIP 2**

**Obiectivele principale** ale acestui studiu au fost:

- Determinarea prevalenței sindromului de apnee în somn de tip obstructiv la pacienții obezi cu DZ tip 2 prin utilizarea metodologiei de screening recomandată de IDF: identificarea pacienților cu un risc crescut prin utilizarea Scalei Epworth și diagnosticul apneei în somn de tip obstructiv prin polisomnografie efectuată în cazul celor cu un risc crescut (punctaj > 10 la completarea Scalei Epworth).
- Identificarea factorilor asociați cu prezența SASO în cazul acestui grup de pacienți.

### **Metoda și analiza populației studiate**

Determinarea prevalenței sindromului de apnee în somn de tip obstructiv simptomatic la pacienții obezi cu DZ tip 2 s-a făcut printr-un studiu descriptiv, transversal. Pentru screeningul apneei în somn a fost utilizată o abordare în două etape, conform recomandărilor Federației Internaționale de Diabet . În prima etapă Scala Epworth a fost completată de toți participanții la studiu. În a doua etapă, pacienții cu un punctaj >10 la completarea Scalei Epworth au fost îndrumați spre laboratorul de somnologie pentru efectuarea unei polisomnografii (considerată standardul de aur în diagnosticul apneei în somn). În analiza finală au fost incluși 242 pacienți cu diabet zaharat tip 2 și un IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$ .

### **Rezultate**

În urma rezultatelor obținute la polisomnografie, 54 pacienți (22.3%) au îndeplinit criteriile pentru diagnosticul SAS, și în toate cazurile apneea a fost predominant de tip obstructiv (SASO). În ceea ce privește severitatea, din totalul cazurilor diagnosticate 29.6% aveau o formă ușoară de SASO (IAH=5-15 evenimente/oră de somn), 37% moderată (IAH=15-30 evenimente/oră de somn) și 33.3% severă (IAH  $\geq 30$  evenimente/oră de somn). În ceea ce privește distribuția pe sexe, prevalența SASO a fost semnificativ mai mare în cazul bărbaților comparativ cu femeile (28.2% vs. 16.8%,  $p= 0.04$ ). Această

predominanță a sexului masculin este similară datelor existente în literatura de specialitate și provenite din populația generală, potrivit cărora sexul masculin reprezintă un factor de risc pentru apariția apneei în somn de tip obstructiv. Analiza prevalenței pe grupe de vârstă a arătat că 58.7% din cazuri erau prezente în cazul persoanelor cu vârsta mai mică de 50 ani, un rezultat neașteptat dacă ne gândim că în cazul populației generale prevalența SASO crește o dată cu înaintarea în vârstă.

Prin analiza statistică au fost identificați următorii factori asociați cu cazurile nou-diagnosticate de SASO (în ordinea *odds ratio*, care ne indică puterea asocierii): vârsta (OR: 1.94, 95%IC: 1.91 – 1.97), sexul masculin (OR: 1.94, 95%IC: 1.04 – 3.61), HbA1c (OR: 1.30, 95%IC: 1.08 – 1.57), valoarea IMC (OR: 1.10, 95%IC: 1.04 – 1.18) și circumferința abdominală (OR: 1.04, 95%IC: 1.01 – 1.07).

### **Concluzii**

Principalul rezultat al acestui studiu a fost identificarea unei prevalențe crescute a sindromului de apnee în somn de tip obstructiv simptomatic la pacienții obezi cu diabet zaharat tip 2: 22.3%, mai mare în cazul bărbaților comparativ cu femeile. La 3 din 4 persoane nou-diagnosticate, SASO a fost moderată sau severă. În aceste situații se recomandă inițierea terapiei pentru ameliorarea calității vieții și prevenirea complicațiilor apneei în somn. Factorii identificați ca fiind asociați cu prezența apneei în somn au fost reprezentați de: vârstă, sexul masculin, creșterea circumferinței abdominale, a indicelui de masă corporală și deteriorarea echilibrului glicemic.

## **II.3. STUDIUL TRANSVERSAL 2: CUANTIFICAREA EFECTULUI PREZENȚEI ȘI SEVERITĂȚII SAS ASUPRA ECHILIBRULUI GLICEMIC, VALORILOR TENSIUNII ARTERIALE ȘI ASUPRA RISCULUI DE ARITMII VENTRICULARE ȘI SUPRAVENTRICULARE**

**Obiectivele principale** ale acestui studiu au fost:

- Evaluarea efectului prezenței și severității SAS asupra echilibrului glicemic evaluat prin HbA1c
- Evaluarea efectului prezenței SAS asupra valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice
- Evaluarea efectului prezenței și severității SAS asupra riscului de aritmii ventriculare și supraventriculare

### **Metoda și analiza populației studiate**

Realizarea obiectivelor s-a făcut printr-un studiu observațional, analitic, transversal. Toți pacienții care au acceptat să participe la studiu au fost invitați să doarmă o noapte în Centrul de Diabet Cluj. În cursul acestei nopți s-a efectuat un studiu cardiorespirator în timpul somnului cu ajutorul unui aparat portabil: ApneaLink™ (ResMed Corporation, Poway, Calif). Rezultatele au fost analizate manual, și coroborat cu simptomatologia, au permis diagnosticul apneei în somn. La trezire s-a înregistrat o electrocardiogramă în 12 derivații, s-au recoltat probe biologice în condiții bazale, s-au înregistrat indicii antropometriei, s-a completat istoricul personal, Scala de somnolență Epworth și au fost chestionați cu privire la alte simptome prezente în timpul somnului (sforăit – frecvență/săptămână, treziri cu senzația de sufocare, pauze respiratorii relatate de partener).

### **Rezultate**

Cel de al doilea studiu a demonstrat o prevalență a SAS de 64% în rândul persoanelor cu diabet zaharat tip 2 aflate în evidența Centrului de Diabet Cluj.. Acest studiu nu a fost conceput pentru a determina prevalența apneei în somn, deci puterea statistică ar putea fi inferioară primului studiu. Însă

prin analiza acestor date au fost înlăturate o serie din neajunsurile primului studiu: au fost incluse persoane cu diabet zaharat tip 2 indiferent de valoarea indicelui de mază corporală (cu sau fără obezitate), iar screeningul apneei în somn s-a efectuat prin poligrafie cardiorespiratorie cu ajutorul unui aparat portabil: ApneaLink™ (ResMed Corporation, Poway, Calif).

Studiul 2 a fost conceput pentru a evalua influența apneei în somn asupra echilibrului glicemic. Astfel, persoanele cu apnee în somn au prezentat valori medii ale HbA1c semnificativ mai mari comparativ cu pacienții fără apnee în somn, atât înainte de ajustare cât și după ajustarea pentru diferiți factori care sunt cunoscuți a influența valoarea HbA1c (8.36% vs. 7.57%,  $p=0.02$ ). Această diferență de 0.79 puncte procentuale între valorile medii ale HbA1c este similară efectului hipoglicemiant al unor medicamente. Analiza asocierii valorii HbA1c cu parametrii respiratori în timpul somnului a arătat că independent de gradul obezității, vechimea diabetului și terapia hipoglicemiantă, creșterea cu 1 a numărului de episoade de desaturare/ oră de înregistrare se asociază cu creșterea valorii medii a HbA1c cu 0.21%; reducerea saturației medii a oxigenului cu 1% se asociază cu o creștere cu 0.23%, iar reducerea saturației minime a oxigenului cu 1% se asociază cu o creștere cu 0.24% la nivelul populației studiate.

Un alt obiectiv al acestui studiu a fost evaluarea valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice comparativ la persoanele cu și fără apnee în somn. Deși era de așteptat ca prezența SAS prin activarea sistemului vegetativ simpatic să se asocieze cu valori tensionale semnificativ crescute comparativ cu persoanele fără SAS, nu s-au constatat diferențe între valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în cele două grupuri. Însă un procent mai mare de pacienți cu apnee în somn prezintă valori tensionale peste obiectivele terapeutice recomandate de ghidurile în vigoare: 130/80mmHg și de asemenea necesită terapie cu 2 sau mai multe hipotensoare comparativ cu pacienții fără apnee în somn (40.6% din pacienții cu SAS și 36.1% din pacienții fără SAS,  $p=0.03$ ). Aceste rezultate au fost confirmate de monitorizarea tensiunii arteriale timp de 24h.

Principalul rezultat al substudiului referitor la influența prezenței SAS asupra intervalului QT este reprezentat de demonstrarea asocierii între dispersia intervalului QT (indicator al repolarizării miocardice neuniforme) și parametrii respiratori în timpul somnului în cazul persoanelor cu diabet zaharat tip 2. Această relație a fost independentă de valoarea IMC, vârstă, frecvența cardiacă, TAs, TAd, prezența bolilor cardiovasculare și echilibrul glicemic (HbA1c). Fluctuațiile duratei intervalului QT (evidențiate prin dispersia intervalului QT) s-au modificat în paralel cu severitatea apneei în somn: de la valori medii de 40.0 msec în grupul de control până la 64.8 msec în grupul cu SAS moderată/severă ( $p=0.004$ ). Asocierea nu a fost prezentă în cazul intervalului QT corectat pentru frecvența cardiacă (QTc). Dar, prevalența intervalului QTc prelungit ( $> 440$ ms) a crescut o dată cu creșterea severității apneei în somn: de la 10.5% în grupul de control și 26.1% în grupul cu SAS moderată și severă.

Pentru evaluarea tulburărilor de conducere a impulsurilor la nivel atrial au fost utilizate durata maximă, medie, minimă a undei P, precum și dispersia undei P (diferența între durata maximă și minimă a undei P măsurată pe ECG de suprafață). Principalele rezultate sunt reprezentate de demonstrarea asocierii între saturația oxigenului în sângele arterial, valoarea maximă a undei P și dispersia undei P. De asemenea s-a evidențiat că durata maximă, și dispersia undei P sunt semnificativ mai crescute în cazul persoanelor cu SAS comparativ cu cele fără SAS, și mai mult, că dispersia undei P variază semnificativ în raport cu severitatea apneei în somn.

## **Concluzii**

Screeningul sistematic al apneei în somn a relevat o prevalență extrem de mare a acestui sindrom în cadrul populației analizate. Comparativ cu pacienții fără SAS, pacienții cu apnee în somn au prezentat valori semnificativ mai mari ale HbA1c, echivalente cu un echilibru glicemic mai precar. Independent

de gradul obezității, vechimea diabetului și terapia antihiperglicemiantă, creșterea numărului de episoade de desaturare/ oră de înregistrare, reducerea saturației medii a oxigenului în sânge în timpul somnului și reducerea saturației minime a oxigenului în sânge în timpul somnului s-au asociat cu creșterea valorii medii a HbA1c la nivelul populației studiate.

Nu s-au constatat diferențe între valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în cele două grupuri.

Creșterea severității sindromului de apnee în somn s-a asociat cu creșterea dispersiei intervalului QT, semn al accentuării repolarizării miocardice neuniforme, favorizând astfel dezvoltarea aritmiilor ventriculare maligne. De asemenea, dispersia undei P s-a asociat negativ cu saturația medie și minimă a oxigenului în sângele arterial.

#### **II.4. STUDIUL TRANSVERSAL 3: EVALUAREA INFLUENȚEI APNEEI ÎN SOMN ASUPRA VARIABILITĂȚII GLICEMICE CUANTIFICATĂ PRIN INDICI DERIVAȚI DIN MONITORIZAREA GLICEMICĂ CONTINUĂ**

**Obiectivul principal** al acestui studiu a fost cuantificarea efectului prezenței SAS asupra variabilității glicemice în cazul pacienților cu diabet zaharat tip 2.

##### **Metoda și analiza populației studiate**

Realizarea obiectivelor s-a făcut printr-un studiu observațional, analitic, transversal, caz-martor. Pacienților care îndeplineau criteriile de includere și nu prezentau criterii de excludere și care au acceptat să participe la studiu li s-a montat un senzor de monitorizare continuă a glicemiei cu scopul evaluării variabilității glicemice (continuous glucose monitoring system – CGMS). În cea de a doua noapte în care pacienții aveau montat senzorul s-a efectuat o poligrafie cardiorespiratorie în timpul somnului cu ajutorul unui aparat portabil: ApneaLink™ (ResMed Corporation, Poway, Calif). În această analiză au fost incluși 18 pacienți (10 cu apnee în somn și 8 fără apnee în somn).

##### **Rezultate**

Au fost analizați parametrii care descriu variabilitatea glicemică atât în grupul cu SAS cât și în grupul de control: amplitudinea medie a excursiilor glicemice (MAGE), amplitudinea maximă a excursiilor glicemice (LAGE) și deviația standard a valorilor glicemice (DS). S-a constatat că valorile parametrilor care descriu variabilitatea glicemică au fost semnificativ mai mari în grupul cu sindrom de apnee comparativ cu grupul fără apnee în somn: MAGE:  $83.8 \pm 30.3$  vs.  $49.2 \pm 16.4$ ,  $p=0.01$ ; LAGE:  $181.1 \pm 70.6$  vs.  $114.1 \pm 56.8$ ,  $p=0.04$ ; DS:  $42.5 \pm 11.3$  vs.  $27.5 \pm 10.6$ ,  $p=0.01$ . Prezența și severitatea SAS s-a asociat cu valorile variabilității glicemice exprimate prin MAGE și DS ( $\beta=0.58$ ,  $p=0.007$  în cazul MAGE și  $\beta=0.55$ ,  $p=0.03$  în cazul DS). Aceste relații au fost independente de sexul și vârsta pacienților, de terapia hipoglicemiantă, vechimea diabetului și echilibrul glicemic. De asemenea, s-au evidențiat corelații semnificative statistic, de intensitate moderată între MAGE și indicele de apnee-hipopnee ( $\rho=0.62$ ,  $p=0.005$ ) și între MAGE și numărul de episoade de scădere a saturației oxigenului în sângele arterial cu  $> 4\%$  în cursul somnului ( $\rho=0.63$ ,  $p=0.005$ ). O corelație similară a fost observată între deviația standard a glicemiilor înregistrate pe senzor în cursul celor 3 zile și indicele de apnee-hipopnee și numărul de episoade de scădere a saturației oxigenului în sângele arterial cu  $> 4\%$  în cursul somnului ( $\rho=0.56$ ,  $p=0.01$  și  $\rho=0.53$ ,  $p=0.02$ ).

Un alt rezultat al studiului 3 a fost reprezentat de evidențierea unei variabilități glicemice în cursul somnului (evaluată prin deviația standard a valorilor glicemice în cursul somnului) mai

accentuată în cazul persoanelor cu SAS comparativ cu cele fără SAS ( $23.8 \pm 6.1$  vs.  $15.5 \pm 9.9$ ,  $p = 0.04$ ). Astfel, am demonstrat că deviația standard a valorilor glicemice în cursul somnului este asociată cu saturația minimă a oxigenului în sângele arterial în timpul somnului și cu numărul de episoade de scădere a saturației oxigenului în sângele arterial cu  $> 4\%$  în cursul somnului și nu este influențată de indicii de apnee-hipopnee sau severitatea apneei în somn (Saturația minimă a  $O_2$ :  $B = -0.39$ ,  $\beta = -0.51$ ,  $p = 0.04$ ; ODI:  $B = 0.15$ ,  $\beta = 0.57$ ,  $p = 0.04$ ).

### **Concluzii**

Pacienții cu apnee în somn au prezentat valori ale parametrilor care descriu variabilitatea glicemică semnificativ mai mari comparativ cu persoanele fără apnee în somn. Parametrii care descriu severitatea apneei în somn (indicele de apnee-hipopnee și numărul de episoade de scădere a saturației oxigenului în sângele arterial cu  $> 4\%$  în cursul somnului) s-au corelat pozitiv și semnificativ statistic cu amplitudinea medie a excursiilor glicemice și cu deviația standard a valorilor glicemice înregistrate pe senzor.

### **CONCLUZII FINALE**

Studiile efectuate în cadrul cercetării personale furnizează în premieră în România date referitoare la prevalența sindromului de apnee în somn în rândul persoanelor cu diabet zaharat tip 2. Cel mai îngrijorător aspect din punct de vedere al impactului epidemiologic este reprezentat de prevalența extrem de crescută a sindromului de apnee în somn în rândul persoanelor cu diabet zaharat tip 2 care în studiul descris a fost de  $64\%$  ( $73.8\%$  în cazul bărbaților și  $48.7\%$  în cazul femeilor).

Un alt aspect important este identificarea factorilor asociați cu SAS la persoanele cu diabet zaharat, precum și demonstrarea efectului pe care prezența apneei în somn în exercită asupra echilibrului glicemic și a riscului de aritmii ventriculare și supraventriculare (evaluat prin dispersia intervalului QT și a undei P). Acești factori ar putea fi utilizați în viitor pentru identificarea persoanelor cu un risc crescut pentru prezența sindromului de apnee în somn.

Datele epidemiologice obținute în cadrul studiilor efectuate atrag atenția asupra faptului că două treimi dintre persoanele cu diabet prezintă apnee în somn nediagnosticată anterior și netratată și că prezența apneei în somn se asociază cu un dezechilibru glicemic mai accentuat și cu un grad mai crescut de obezitate. Este important să cunoaștem aceste aspecte epidemiologice care demonstrează extinderea sindromului de apnee în somn la persoanele cu diabet zaharat, deoarece pe baza acestor constatări ar putea fi gândite strategii de screening la nivel populațional.

### ***CURRICULUM VITAE***

#### **Date personale**

Nume: **RUSU**  
Prenume: **ADRIANA**  
Data și locul nașterii: **23 August 1977, Câmpia Turzii**

**Studii:**

- Din Noiembrie 2007 Doctorand cu frecvență, bursier, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Ian 2003–Dec 2008 Rezidențiat specialitatea Diabet zaharat, Nutriție, Boli Metabolice Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Oct 1996–Sep 2002 Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină

**Activitatea profesională:**

- Din Octombrie 2011 Asistent universitar Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Din Ianuarie 2008 Medic specialist Diabet zaharat, Nutriție, Boli Metabolice confirmat prin ordinul Ministerului Sănătății Publice nr. 2140 din 2007
- Ian 2003–Dec 2008 Medic rezident Diabet zaharat, Nutriție, Boli Metabolice Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj

**Membru al asociațiilor profesionale:**

Societatea Română de Diabet, Nutriție, Boli Metabolice  
Federația Română de Diabet, Nutriție, Boli Metabolice

**Limbi străine cunoscute:** Engleza

**Reviewer pentru:** The Open Sleep Journal  
Acta Endocrinologica (Bucharest)

**Activitatea științifică****Articole publicate in extenso în reviste indexate în baze de date internaționale:****Articole ISI**

1. **Rusu Adriana**, Todea Doina, Rosca Loredana, Niță Cristina, Bala Cornelia. The development of a sleep apnea screening program in Romanian type 2 diabetic patients: a pilot study. Acta Diabetol 2010 Feb 4. DOI 10.1007/s00592-010-0177-5
2. **Rusu A**, Nita C, Todea D, Rosca L, Bala C, Hancu N. Correlation of the daytime sleepiness with respiratory sleep parameters in patients with sleep apnea and type 2 diabetes. Acta Endocrinologica (Buc) 2011; 7(2): 163-171
3. Nita C, Hancu N, **Rusu A**, Bala C, Roman G. Hypertensive Waist: First Step of the Screening for Metabolic Syndrome. Metabolic Syndrome and Related Disorders 2009;7(2):105-110
4. Nita CA, **Rusu A**, Bala CG, Hancu N. Predictors of Postprandial Hyperglycemia In Patients With Type 2 Diabetes. Acta Endo (Buc) 2009 5: 177-182

**Articole BDI**

1. **Rusu A**, Nita C, Bala C, Hancu N. Prevalence and predictors of excessive daytime sleepiness in Romanian obese type 2 diabetic patients. Applied Medical Informatics 2011;28(2):41-46

2. Nita C, Hancu N, **Rusu A**, Bala C. Nutrition and triple major risk of abdominal obesity: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases and cancer. *Nutritional Therapy & Metabolism* 2011;29(2): 55-69
3. **Rusu A**, Nita C, Bala C, Hancu N. Effect of sleep apnea syndrome on QT dispersion and QT corrected interval in patients with type 2 diabetes. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases* 2011;18(1):5-12
4. Nita C, **Rusu A**, Bala C, Hancu N. The Ability of Hypertensive Waist to Predict High Cardiovascular Risk in General Population. *Applied Medical Informatics* 2008;23(3-4):37-42
5. Cornelia Bala, **Adriana Rusu**, Cristina Nita, Ramona Stefan, Georgiana Nicolescu, Denise Giurgiuman, Adina Sampetean, Nicolae Hancu. Utility of N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide for Diagnosis of Congestive Heart Failure in Individuals with Diabetes. *Applied Medical Informatics* 2007; 1(2):25-34
6. Cornelia Bala, **Adriana Rusu**, Cristina Nita, Ramona Stefan, Georgiana Nicolescu, Denise Giurgiuman, Nicolae Hancu. Screening for heart failure in individuals with diabetes: a cross-sectional study. *Mædica - A Journal of Clinical Medicine* 2007; 2(3): 181-187

#### **Capitole publicate în volume colective:**

1. Hâncu N, **Rusu A**, Bala C. Stilul de viață și bolile metabolice. In Hâncu N, Roman G, Vereșiu IA (editors). *Diabetul zaharat, nutriția și bolile metabolice. Tratat. 1st Vol. Cluj-Napoca: Echinox; 2010. p:152-202*
2. Hâncu N, **Rusu A**, Bala C. Obezitatea: screening, diagnostic, evaluare, obiectivele îngrijirii. In Hâncu N, Roman G, Vereșiu IA (editors). *Diabetul zaharat, nutriția și bolile metabolice. Tratat. 2nd Vol. Cluj-Napoca: Echinox; 2010. p:130-151*
3. Hâncu N, Niță C, **Rusu A**. Abordarea în practică a riscului cardiovascular/ cardiometabolic; aspecte profilactice. In Hâncu N, Roman G, Vereșiu IA (editors). *Diabetul zaharat, nutriția și bolile metabolice. Tratat. 2nd Vol. Cluj-Napoca: Echinox; 2010. p:618-656*
4. Hâncu N, **Rusu A**, Syentagotai L. Nutriția și cancerul. In Hâncu N, Roman G, Vereșiu IA (editors). *Diabetul zaharat, nutriția și bolile metabolice. Tratat. 2nd Vol. Cluj-Napoca: Echinox; 2010. p:658-692*
5. Hâncu N, **Rusu A**, Nita C. Diabetul zaharat, prediabetul și cancerul. In Hâncu N, Roman G, Vereșiu IA (editors). *Diabetul zaharat, nutriția și bolile metabolice. Tratat. 2nd Vol. Cluj-Napoca: Echinox; 2010. p:714-730*

#### **Lucrări prezentate sau publicate în volumele de rezumate ale unor manifestări internaționale:**

1. LE Rosca, DA Todea, **A Rusu**. Reliability and validity of the Romanian version of the Epworth sleepiness scale. European Respiratory Society Annual Congress, 24-28 September 2011, Amsterdam, Nederland
2. **Adriana Rusu**, Doina Todea, Loredana Rosca, Cristina Nita, Cornelia Bala. The development of a sleep apnea screening program in Romanian type 2 diabetic patients: a pilot study. EASD Diabetes & Cardiovascular Disease Study Group – The Second Annual Meeting, 5-7 November 2009, Cluj-Napoca, Romania
3. Cornelia Bala, **Adriana Rusu**, Cristina Nita, Ramona Stefan, Georgiana Nicolescu, Denise Giurgiuman. Time-dependent relationship of diabetes, hypertension and ischemic heart disease and occurrence of heart failure in patients with diabetes? EASD Diabetes & Cardiovascular Disease Study Group – The Second Annual Meeting, 5-7 November 2009, Cluj-Napoca, Romania

4. Nita C, **Rusu A**, Bala C, Hancu N. Predictors of postprandial hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51(Suppl1):S430
5. Nita C, **Rusu A**, Bala C, Hancu N. The ability of hypertensive waist to predict cardiovascular risk. The 2nd World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy). Abstract book 2008; 73A
6. Bala C, **Rusu A**, Nita C, Stefan R, Nicolescu G, Giurgiuman D, Hancu N. The association of the metabolic syndrome with heart failure in patients with diabetes. The 2nd World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy) Abstract book 2008;16A
7. Roman G, **Rusu A**, Bala C, Nita C, Hancu N. Sensitive cutoff point of waist circumference for screening of cardiovascular risk factors. The 2nd World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy). Abstract book 2008;85A
8. C. Bala, C. Nita, **A. Rusu**, G. Nicolescu, D. Giurgiuman, G. Roman, N. Hancu. Relationship of prolonged QTc interval with other risk factors than glycaemic control in individuals with type 2 diabetes. 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 17-21.09.2007, Amsterdam, The Netherlands
9. Cristina Nita, **Adriana Rusu**, Anca Cerghizan, Nicolae Hancu. The hypertensive waist and cardiovascular risk in type 2 diabetes and general population. Inaugural International Workshop CDRTU, 27-29.04.2006, București, Romania

**Lucrări prezentate sau publicate în volume de rezumate ale unor manifestări științifice naționale:**

1. Adriana Rusu. Somnul: veriga lipsă în prevenirea obezității? Al 6-lea Congres Național de Obezitate. 13-15 Octombrie 2011 Cluj-Napoca
2. Nicolae Hancu, **Adriana Rusu**, Cornelia Bala. Corelata dntre tulburarile respiratorii in timpul somnului si diabetul zaharat tip 2. Central Europe Sleep Training Course, 9-10 Octombrie 2009, Cluj-Napoca, Romania
3. **Rusu A**, Nita C, Ștefan R, Filimon A, Kicsi Matzus I, Hancu N. The influence of postprandial hyperglycemia on QT interval in patients with type 2 diabetes. The 7th National Congress of the Romanian Federation of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. Abstract book 2008; 7-8
4. Florea M, Nita C, **Rusu A**, Hancu N. EPIDIAB 2008 in Cluj county. The 7th National Congress of the Romanian Federation of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. Abstract book 2008; 46-47
5. Bala C, **Rusu A**, Nita C, Stefan R, Nicolescu G, Giurgiuman D, Hancu N. Relația temporală dintre diagnosticul diabetului, hipertensiunii arteriale, cardiopatiei ischemice și apariția insuficienței cardiace la persoanele cu diabet. *Cercetări experimentale & medico-chirurgicale* 2008;Suppl 1-2:5
6. Nita C, **Rusu A**, Bala C, Gribovschi M, Moroșanu A, Hâncu N. The importance of continuous glucose monitoring in assessing glucose control in patients with type 2 diabetes. *Advanced Technologies/Treatments for Diabetes. Cercetări experimentale & medico-chirurgicale* 2008; pg 107
7. **Adriana Rusu**, Cristina Pop, Cristina Nita, Cornelia Bala, Ildiko Kicsi Matyus. Predictors Of Visceral Fat Measured By Ultrasonography In Patients With Type 2 Diabetes. Al 34-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, 20-23.05.2008, Sinaia, Romania
8. Cristina Nita, **Adriana Rusu**, Ramona Stefan, Cornelia Bala, N. Hancu. Basal vs. postprandial blood glucose in prediction of coronary heart disease risk in patients with type 2 diabetes. The 6<sup>th</sup>

National Congress of Romania Diabetes Federation, 7-10 Noiembrie 2007, Cluj-Napoca, Romania

9. Cornelia Bala, **Adriana Rusu**, Cristina Nita, Ramona Stefan, Georgiana Nicolescu, Denise Giurgiuman. Screeningul insuficientei cardiace la persoanele cu diabet zaharat dubleaza prevalenta asocierii celor doua conditii. The 6<sup>th</sup> National Congress of Romania Diabetes Federation, 7-10 Noiembrie 2007, Cluj-Napoca, Romania
10. Mirela Florea, Cristina Nita, Alina Buduru, **Adriana Rusu**, Nicolae Hancu. EPIDIAB 2007 Cluj. The 6<sup>th</sup> National Congress of Romanian Diabetes Federation, 7-10 Noiembrie 2007, Cluj-Napoca, Romania
11. N. Hancu, C.Nita, G. Roman, C Bala, A. Cerghizan, **A. Rusu**. The importance of hypertensive waist in screening for the metabolic syndrome in general population. The 33th National Congress of Romanian Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases Society, 16-19.05.2007, Bucuresti
12. Cristina Nita, **Adriana Rusu**, Georgiana Nicolescu, Nicolae Hancu. Postprandial hyperglycemia and cardiovascular risk factors in persons with type 2 diabetes. The 5<sup>th</sup> National Congress of Romanian Diabetes Federation, 15-18.11.2006, Craiova, România
13. Mirela Oprean, Alina Buduru, **Adriana Rusu**, Georgiana Nicolescu, Nicolae Hâncu. Epidiab 2006 in Cluj County. The 6<sup>th</sup> National Congress of Romanian Diabetes Federation, 15-18.11.2006, Craiova
14. Livia Duma, **Adriana Rusu**, Mihaela Gribovschi, Cristina Reit, Simona Chisalita, Monica Lupșor. Visceral adipose tissue and perirenal fat measured by ultrasonography as markers of insulin resistance in persons with type 2 diabetes. The 4<sup>th</sup> National Congress of Romania Diabetes Federation, 16-18.11.2005, Cluj-Napoca
15. **Adriana Rusu**, Simona Chisalita, Mihaela Gribovschi, Cristina Reit, Livia Duma. Effects of hyperglycemia on QT interval in subjects with diabetes mellitus. The 31th National Congress of Romanian Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases Society, 24-27.05.2005, Timișoara
16. Mihaela Mociran, Mihaela Gribovschi, **Adriana Rusu**, Melinda Pavel, Livia Duma. Alcohol intake and the metabolic syndrome among people with type 1 or type 2 diabetes. The 3<sup>th</sup> National Congress of Romanian Diabetes Federation, 10-12.11.2004, Arad

### **Cursuri postuniversitare urmate**

1. Basics on Good Clinical Practice for Investigators, Cluj-Napoca, România, 05 Oct 2010
2. Central Europe Sleep Training Course, Cluj-Napoca, România, 09-10 Oct 2009
3. The first Diabetes & Cardiovascular Diseases Postgraduate Course, Sibiu, 03-05 Nov 2008
4. The 6th EASD Advanced Postgraduate Course Type 2 diabetes and its chronic complications, Cluj-Napoca, România, 05-08 Nov 2007
5. Clinical Research, ICH-GCP & Route Map of a Clinical Trial, Sinaia, 24-25 Mar 2007
6. The 4th EASD Advanced Postgraduate Course „Type 2 diabetes and its chronic complications“, Cluj-Napoca, România, 14-16 Nov 2005
7. The 2nd EASD Advanced Postgraduate Course „Type 2 diabetes and its chronic complications“, Cluj-Napoca, România, 11-12 Nov 2003

„Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy  
Cluj Napoca

## PhD THESIS

### COMPLEX MONITORING - GLYCEMIC, TENSIONAL, AND ELECTROCARDIOGRAPHIC IN PATIENTS WITH DIABETES, OBESITY AND SLEEP APNEA

## ABSTRACT

**Scientific Coordinator**  
**Profesor Doctor Nicolae Hâncu**

**PhD student**  
**Adriana Rusu**

### TABLE OF CONTENTS

<b>List of abreviations</b>	iii
<b>INTRODUCTION</b>	1
<b>CURRENT KNOWLEDGE STATUS</b>	3
<b>I.1. Type 2 diabetes</b>	3
I.1.1. Epidemiology of type 2 diabetes	3
I.1.2. Pathogenesis of type 2 diabetes	3
I.1.3. Pathogenetic mechanism involved in micro/ and macrovascular complications	4
I.1.4. The importance of glycemic control in type 2	6
<b>I.2. Sleep apnea syndrome</b>	7
I.2.1. Definition	7

I.2.2. Screening and diagnosing of obstructive sleep sleep apnea syndrome	8
I.2.3. Therapy for sleep apnea	9
I.2.4. SASO and cardiovascular diseases	10
<b>I.3. Obstructive sleep apnea syndrome and type 2 diabetes</b>	15
I.3.1. Epidemiology of sleep apnea in patients with diabetes. Risk factors	15
I.3.2. Pathogenetic mechanisms of diabetes-obstructive sleep apnea interaction	16
I.3.3. SASO influence on type 2 diabetes incidence / results from clinical studies.	23
I.3.4. SASO influence on glycemic control	25
I.3.5. Therapy for SASO and glycemic control/insulinresistance in patients with type 2 diabetes	26
<b>PERSONAL RESEARCHES</b>	27
<b>II.1. Theoretical premise for the research</b>	27
Hypothesis	27
General objectives	27
General description of the research, methods	28
<b>II.2. Cross-sectional study 1: prevalence of symptomatic forms of obstructive sleep apnea in obese patients with type 2 diabetes</b>	29
II.2.1. Hypothesis, objectives	29
II.2.2. Patients and methods	29
II.2.3. Results	32
II.2.4. Discussion	41
II.2.5. Conclusions	44
<b>II.3. Cross-sectional study 2: quantification of the effect of presence and severity of sleep apnea on glycemic control, arterial hypertension and risk of ventricular and supraventricular arrhythmias</b>	45
II.3.1. Hypothesis, objectives	45
II.3.2. Patients and methods	45
II.3.3. Results	49
II.3.4. Substudy: the effect of SAS on ECG intervals duration and dispersion	67
II.3.4. Discussion	73
II.3.5. Conclusions	79
<b>II.4. Cross-sectional study 3: the evaluation of the effect of sleep apnea on glycemic variability, quatified by indices derived from continuous glucose monitoring</b>	81
II.4.1. Hypothesis, objectives	81
II.4.2. Patients and methods	81
II.4.3. Results	83
II.4.4. Discussion	91
II.4.5. Conclusions	93
<b>II.5. Discussion</b>	94
<b>II.6. Conclusions</b>	102
<b>II.7. The importance of the research (Personal contribution)</b>	105

III.1. Theoretical aspects	105
III.2. Practical aspects	106
<b>REFERENCES</b>	107
<b>ANNEX 1</b>	122
<b>ARTICLES PUBLISHED</b>	

**KEY WORDS:** *type 2 diabetes, sleep apnea, obesity*

## **INTRODUCTION**

The prevalence of diabetes and obesity has reached epidemic proportions. Even if today it is an accepted fact that diet and reduced physical activity are causes of obesity epidemic, recently, sleep disturbances are seen as risk factors for obesity, insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome. This concernment materialized in publication of two reports from International Diabetes Federation American Heart Association/ American College of Cardiology in 2008. These reports recognized the consequences of sleep disordered breathing and the importance of understanding the interaction between sleep apnea and cardiovascular diseases, and between sleep apnea and diabetes.

Regardless of the nature of the relation between sleep apnea (SAS) and diabetes, the observed association have important clinical, epidemiological and public health implications. Clinical studies have shown that the cardiovascular morbidity and mortality is high, both in diabetes and sleep apnea, overcoming the prevalence observed in general population. Although both disorders (diabetes and SAS) are associated with increased cardiovascular morbidity and mortality, and probably the risks are additive or even synergistic, no studies have evaluated cardiovascular outcome when both conditions are present. The pathogenesis of cardiovascular disease in SAS is multifactorial, implying various mechanisms: sympathetic nervous system over activity, endothelial dysfunction, oxidative stress, systemic inflammation, metabolic dysregulation, hypercoagulability, and insulin resistance. Often, patients with SAS present abdominal obesity, arterial hypertension, dyslipidemia, insulin resistance and hyperglycemia. Type 2 diabetes associates similar metabolic disturbances. It is not surprising that the prevalence of type 2 diabetes in obese, hypertensive patients with sleep apnea is around 40%.

Thus, understanding the implications of sleep apnea in alteration of glucose metabolism and cardiovascular risk could contribute to the prevention of both micro- and macrovascular complications.

**CURRENT KNOWLEDGE STATUS** encloses three chapters:

**I.1. Type 2 diabetes**, which briefly describes epidemiology and pathophysiology of type 2 diabetes, pathogenetic mechanisms by which diabetes can lead to microvascular and macrovascular complications, as well as the importance of glycemic control.

**I.2. Sleep apnea syndrome chapter** describes the data currently available regarding the screening, diagnosis and treatment of sleep apnea. Also, this chapter, briefly describes the proposed mechanisms implied in the relation cardiovascular diseases – sleep apnea syndrome.

**I.3. Obstructive sleep apnea syndrome and type 2 diabetes.** This chapter describes results from epidemiological studies regarding the prevalence of sleep apnea in patients with diabetes, possible mechanism involved in the observed association between sleep apnea and alterations in glucose

metabolism. Another issue detailed in this chapter is the effect of SAS and SAS therapy on glycemic control.

**PERSONAL RESEARCH** comprises three studies which have as objectives:

- To determine the prevalence of SAS in a representative sample of patients with type 2 diabetes.
- To compare the effect of the association between obstructive sleep apnea syndrome and type 2 diabetes compared with type 2 diabetes alone on glycemic control.
- To assess QT interval duration and dispersion and P wave duration and dispersion in patients with type 2 diabetes and sleep apnea comparative with patients with type 2 diabetes without sleep apnea.
- To investigate the effect of SAS and SAS severity on blood pressure

## **II.2. CROSS-SECTIONAL STUDY 1: PREVALENCE OF SYMPTOMATIC FORMS OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN OBESE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES**

**The aim** of this study was:

- To determine the prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) in obese patients with type 2 diabetes using the screening methodology proposed by International Diabetes Federation: (first filling a questionnaire regarding daytime sleepiness and then sleep study in symptomatic patients)
- To identify factors associated with OSA in this group of patients.

### **Patients and Methods**

242 patients with type 2 diabetes and a BMI  $\geq 30\text{kg/m}^2$  were included in a descriptive, cross-sectional study. For the screening of OSA a two stage approach was used: first, every patient completed Epworth Sleepiness Scale. In those patients with a score over 10 points, a polysomnography was performed. This investigation, considered as gold standard for the diagnosis of sleep disorders, was used to diagnose sleep apnea.

### **Results**

Based on symptoms and sleep study, 22.3% of the study participants (54 patients) fulfilled the diagnosis criteria for sleep apnea and in all cases sleep apnea was obstructive. Regarding the severity, 29.6% of the patients with SAS had a mild form (AHI=5-15 events/hour of sleep), 37% “moderate” (AHI=16-30 events/hour of sleep) and 33.3% “severe” sleep apnea (AHI >30 events/hour of sleep). Also, OSA was more common in male patients compared with females (28.2% vs. 16.8%,  $p= 0.04$ ). These results are similar with those previously described in literature, which states that male gender represents a risk factor for OSA. When prevalence was analyzed according to age groups, 58.7% of cases were present in younger patients (below 50 years of age), a surprising result if we think that in general population OSA prevalence increases with age.

Univariate logistic regressions analysis was used in order to identify predictors of OSA. In order of odds ratio (describing the strength of the association), the following factor were identified: age (OR: 1.94, 95%IC: 1.91 – 1.97), male sex (OR: 1.94, 95%IC: 1.04 – 3.61), HbA1c (OR: 1.30, 95%IC: 1.08 – 1.57), BMI (OR: 1.10, 95%IC: 1.04 – 1.18) and waist circumference (OR: 1.04, 95%IC: 1.01 – 1.07).

## **Conclusions**

The main finding of this study is the high prevalence of undiagnosed symptomatic sleep apnea in obese patients with type 2 diabetes: 22.3%, higher in males than in females. In 3 of 4 diagnosed cases, it was a moderate or severe form of OSA, requiring treatment initiation in order to increase quality of life and prevent OSA complications. Factors identified as predictor of OSA were: age, male sex, higher BMI, larger waist circumference and alteration of diabetes control.

### **II.3. CROSS-SECTIONAL STUDY 2: QUANTIFICATION OF THE EFFECT OF PRESENCE AND SEVERITY OF SLEEP APNEA ON GLYCEMIC CONTROL, ARTERIAL HYPERTENSION AND RISK OF VENTRICULAR AND SUPRAVENTRICULAR ARRHYTHMIAS**

**The main objectives** of this study were:

- To compare the effect of the association between obstructive sleep apnea syndrome and type 2 diabetes compared with type 2 diabetes alone on glycemic control evaluated by HbA1c.
- To investigate the effect of SAS on systolic and diastolic blood pressure.
- To assess the effect of SAS on risk of ventricular and supraventricular arrhythmias.

#### **Patients and Methods**

To realise the proposed objectives, an observational, analytical, cross-sectional study was performed. All the patients who accepted to participate in the study had undergone a complete in-hospital cardio-respiratory study performed with a portable device: ApneaLink™ (ResMed Corporation, Poway, Calif). In order to increase diagnosis accuracy, all records were manually scored and corroborated with symptoms allowed the diagnosis of sleep apnea. In the morning, a 12-lead ECG was recorded. A complete medical history was collected. Fasting blood samples were drawn from every individual in the morning after an 8 hours overnight fasting period and anthropometric measurements were performed in all subjects. Also, the Epworth Sleepiness Scale (which evaluates daytime sleepiness) was administered to all patients, which were questioned regarding other symptoms related to sleep (snoring, awakenings with choking sensation, respiratory pauses related by the partner).

#### **Results**

This second study revealed a higher prevalence of SAS in patients with type 2 diabetes compared with the previous one: 64%. Because this study was not designed to determine the prevalence of sleep apnea, it might have a statically power inferior to the previous one. But, by realizing this second study many limitations of the first one were removed: were included patients with type 2 diabetes irrespective of their BMI and the screening of SAS was performed by cardio-respiratory study with a portable device: ApneaLink™ (ResMed Corporation, Poway, Calif).

This study was designed to evaluate the effect of sleep apnea on glycemic control. We found that patients with sleep apnea had greater HbA1c values compared with patients without sleep apnea (8.3% vs. 7.6%,  $p=0.02$ ). Adjustment for sex, age, diabetes duration, diabetes treatment, and BMI and waist circumference had little effect on HbA1c values. This observed difference of 0.70 percentage points is similar to the effect of some hypoglycemic drugs. In order to delineate the relationship between sleep apnea and glycemic control, univariate linear regression analysis was performed with HbA1c as dependent variable and parameters evaluated during sleep study as independent variables. We

demonstrated that after adjustment for BMI, diabetes duration and pharmacotherapy for diabetes, each increase of the desaturation index with one episode/hour of sleep was associated with 0.21% increase in HbA1c; reduction of mean oxygen saturation during sleep was associated with 0.23% and each reduction of lowest oxygen saturation was associated with 0.24% increase in HbA1c.

Another objective of in this study was to investigate the effect of SAS on blood pressure. According to published literature, the presence of SAS should be associated with higher blood pressure through the sympathetic nervous system overactivity. This effect was not visible in the population studied, but compared with non-SAS subjects, a higher percent of patients with SAS presented blood pressure values over the levels recommended by current guidelines and were treated with 2 or more blood lowering drugs (40.6% of SAS patients and 36.1% of nonSAS patients,  $p=0.03$ ). These results were confirmed by blood pressure ambulatory monitoring.

The main finding of the sub-study regarding the effect of SAS on duration and dispersion of various intervals measured on surface ECG was the presence of a strong association between QT interval dispersion (marker of inhomogeneity of repolarization) and respiratory sleep parameters in patients with type 2 diabetes. This relationship was independent of BMI, systolic and diastolic blood pressure, HbA1c and presence of coronary heart disease. Patients with greater severity of OSA, as determined by a higher AHI had greater fluctuations in QT interval duration: from mean duration of 40msec in controls to 64.8 sec in patients with moderate/severe SAS ( $p=0.004$ ). None of the sleep respiratory parameters were associated with the length of the QT interval corrected for heart rate. Another important finding of our study is that the prevalence of abnormally long QTc interval increases with severity of sleep apnea: from 10.5% in the control group, to 26.1% in patients with moderate and severe sleep apnea.

Maximum, minimum and mean P wave duration, as well as P wave dispersion (difference between maximum and minimum P wave duration measured on surface ECG) were used to quantify the alterations in atrial conduction. Another important result of the sub-study was the association observed between oxygen saturation in arterial blood during sleep and maximum P wave duration and P wave dispersion. Also, maximum P wave duration and dispersion were significantly higher in patients with SAS and the severity of sleep apnea was associated with higher P wave dispersion.

## **Conclusion**

Systematic screening of sleep apnea revealed an extremely high prevalence of this syndrome in the studied population: 64%. Compared with patient without SAS, patients with sleep apnea had significantly higher levels of HbA1c, equivalent with poorer glycemic control. Among parameters evaluated during sleep study, only mean and minimum oxygen saturation during sleep and oxygen desaturation index was associated with HbA1c values among patients with type 2 diabetes. No difference was observed regarding blood pressure between patients with and without SAS. Increased severity of SAS, as determined by AHI, was associated with increased dispersion of QT interval, a sign of non-uniform ventricular repolarization, thus possibly providing a substrate for the development of malignant ventricular arrhythmias. Also, the P wave dispersion was negatively associated with mean and minimum oxygen saturation during sleep.

## II.4. CROSS-SECTIONAL STUDY 3: THE EVALUATION OF THE EFFECT OF SLEEP APNEA ON GLYCEMIC VARIABILITY, QUANTIFIED BY INDICES DERIVED FROM CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING

The aim of this study was to quantify the effect of SAS on glycemic variability in patients with type 2 diabetes.

### Patients and Methods

A cross-sectional, observational, analytical, case-control study was designed. Continuous glucose monitoring – CGM was performed in patients fulfilling inclusion criteria, without exclusion criteria and who accepted to participate in the study. During the second night of glucose monitoring, a cardio-respiratory sleep study was performed with a portable device: ApneaLink™ (ResMed Corporation, Poway, Calif). In the present analysis were included 18 patients (10 with sleep apnea and 8 without sleep apnea).

### Results

Parameters that describe glucose variability were analysed in both groups (with and without SAS): mean amplitude of glucose excursions (MAGE), largest amplitude of glucose excursions (LAGE) and standard deviation of glucose values (SD). All parameters displayed significantly higher levels in SAS group compared with controls: MAGE:  $83.8 \pm 30.3$  vs.  $49.2 \pm 16.4$ ,  $p=0.01$ ; LAGE:  $181.1 \pm 70.6$  vs.  $114.1 \pm 56.8$ ,  $p=0.04$ ; SD:  $42.5 \pm 11.3$  vs.  $27.5 \pm 10.6$ ,  $p=0.01$ . the presence and severity of SAS was associated with glycemic variability assessed by MAGE and SD ( $\beta=0.58$ ,  $p=0.007$  for MAGE and  $\beta=0.55$ ,  $p=0.03$  for SD). All associations remained statistically significant after adjustment for age, sex, diabetes duration, diabetes control and therapy. Also, positive significant correlations were present between MAGE and apnea-hypopnea index ( $\rho=0.62$ ,  $p=0.005$ ) and between MAGE and oxygen desaturation index ( $\rho=0.63$ ,  $p=0.005$ ). also, a similar correlation was observed between SD and apnea-hypopnea index ( $\rho=0.56$ ,  $p=0.01$ ) and between SD and oxygen desaturation index ( $\rho=0.53$ ,  $p=0.02$ ).

Another important finding of this study was that glycemic variability during sleep (assessed by SD of glycemic values during night) was significantly higher in patients with SAS compared with those without sleep apnea ( $23.8 \pm 6.1$  vs.  $15.5 \pm 9.9$ ,  $p=0.04$ ). In linear regression analysis this parameter (that was used to describe glycemic variability during sleep) was associated with minimum oxygen saturation in blood during sleep and with oxygen desaturation index (minimum O<sub>2</sub> saturation:  $B=-0.39$ ,  $\beta = -0.51$ ,  $p=0.04$ ; ODI:  $B=0.15$ ,  $\beta = 0.57$ ,  $p=0.04$ ). no association was observed between glycemic variability during sleep and apnea-hypopnea index or severity of SAS.

### Conclusion

In conclusion, higher glucose variability is present in patients with sleep apnea and parameters that describes the severity of SAS (apnea-hypopnea index, oxygen desaturation index) were significantly correlated with mean amplitude of glucose excursions and standard deviation of glucose excursion during continuous glucose monitoring.

### FINAL CONCLUSIONS

To the best of my knowledge it is the first research that assesses the prevalence of sleep apnea in patients with type 2 diabetes performed in Romania. From the point of view of epidemiological impact, the most concerning aspect is the high prevalence of sleep apnea in patients with type 2 diabetes: 64%

(73.8% in males and 48.7% in females). Another important finding of research is the identification of characteristics associated with the presence of SAS in type 2 diabetic patients, demonstration of the effect of this disease on glycemic control and on the risk of ventricular and supraventricular arrhythmias (assessed by QT interval and P wave dispersion).

Epidemiological data from the personal research bring forward that two of three patients with diabetes have sleep apnea undiagnosed and untreated and that sleep apnea is associated with poorer glycemic control and higher obesity grade. It is important to recognize these epidemiological aspects that demonstrate the burden of sleep apnea syndrome in patients with diabetes. The associations found may form a basis to develop specific recommendations for screening of sleep apnea in diabetic population from Romania.

### ***CURRICULUM VITAE***

#### **Personal information:**

Last Name: **RUSU**

Name: **ADRIANA**

Date and place of birth: 23 August 1977, Câmpia Turzii

#### **Education:**

Since 2007: PhD student, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca  
2003-2007 Specialisation in Diabetes, Nutrition, Metabolic diseases, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Diabetes Center, Cluj-Napoca, Romania

1996- 2002 Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Faculty of Medicine, Romania

#### **Professional experience and current positions:**

Since October 2011 **Assistant Professor** Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca

Since January 2008 **Specialist physician**, Diabetes, Nutrition, Metabolic Diseases, confirmed by Health Ministry Decision number 2140 from 2007

Jan 2003 – Dec 2007 **Resident physician**, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Diabetes Center Cluj-Napoca

#### **Professional Affiliations**

Romanian Society of Diabetes, Nutrition, Metabolic Diseases

Romanian Federation of Diabetes, Nutrition, Metabolic Diseases

**Reviewer for:** The Open Sleep Journal

Acta Endocrinologica (Bucharest)

## Scientific Activity:

### Journal articles published in ISI journals

1. **Rusu A**, Nita C, Todea D, Rosca L, Bala C, Hancu N. Correlation of the daytime sleepiness with respiratory sleep parameters in patients with sleep apnea and type 2 diabetes. *Acta Endocrinologica (Buc)* 2011; 7(2): 163-171
2. **Rusu Adriana**, Todea Doina, Rosca Loredana, Niță Cristina, Bala Cornelia. The development of a sleep apnea screening program in Romanian type 2 diabetic patients: a pilot study. *Acta Diabetol* 2010 Feb 4. DOI 10.1007/s00592-010-0177-5
3. Nita C, Hancu N, **Rusu A**, Bala C, Roman G. Hypertensive Waist: First Step of the Screening for Metabolic Syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2009;7(2):105-110
4. Nita CA, **Rusu A**, Bala CG, Hancu N. Predictors of Postprandial Hyperglycemia In Patients With Type 2 Diabetes. *Acta Endo (Buc)* 2009 5: 177-182

### Articles published in journals indexed in other international databases

1. **Rusu A**, Nita C, Bala C, Hancu N. Prevalence and predictors of excessive daytime sleepiness in Romanian obese type 2 diabetic patients. *Applied Medical Informatics* 2011;28(2):41-46
2. Nita C, Hancu N, **Rusu A**, Bala C. Nutrition and triple major risk of abdominal obesity: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases and cancer. *Nutritional Therapy & Metabolism* 2011;29(2): 55-69
3. **Rusu A**, Nita C, Bala C, Hancu N. Effect of sleep apnea syndrome on QT dispersion and QT corrected interval in patients with type 2 diabetes. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases* 2011;18(1):5-12
4. Nita C, **Rusu A**, Bala C, Hancu N. The Ability of Hypertensive Waist to Predict High Cardiovascular Risk in General Population. *Applied Medical Informatics* 2008;23(3-4):37-42
5. Cornelia Bala, **Adriana Rusu**, Cristina Nita, Ramona Stefan, Georgiana Nicolescu, Denise Giurgiuman, Adina Sampetean, Nicolae Hancu. Utility of N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide for Diagnosis of Congestive Heart Failure in Individuals with Diabetes. *Applied Medical Informatics* 2007; 1(2):25-34
6. Cornelia Bala, **Adriana Rusu**, Cristina Nita, Ramona Stefan, Georgiana Nicolescu, Denise Giurgiuman, Nicolae Hancu. Screening for heart failure in individuals with diabetes: a cross-sectional study. *Mædica - A Journal of Clinical Medicine* 2007; 2(3): 181-187

### Book Chapters :

1. Hâncu N, **Rusu A**, Bala C. Stilul de viață și bolile metabolice. In Hâncu N, Roman G, Vereșiu IA (editors). *Diabetul zaharat, nutriția și bolile metabolice. Tratat. 1st Vol. Cluj-Napoca: Echinoux; 2010. p:152-202*
2. Hâncu N, **Rusu A**, Bala C. Obezitatea: screening, diagnostic, evaluare, obiectivele îngrijirii. In Hâncu N, Roman G, Vereșiu IA (editors). *Diabetul zaharat, nutriția și bolile metabolice. Tratat. 2nd Vol. Cluj-Napoca: Echinoux; 2010. p:130-151*
3. Hâncu N, Niță C, **Rusu A**. Abordarea în practică a riscului cardiovascular/ cardiometabolic; aspecte profilactice. In Hâncu N, Roman G, Vereșiu IA (editors). *Diabetul zaharat, nutriția și bolile metabolice. Tratat. 2nd Vol. Cluj-Napoca: Echinoux; 2010. p:618-656*
4. Hâncu N, **Rusu A**, Syentagotai L. Nutriția și cancerul. In Hâncu N, Roman G, Vereșiu IA (editors). *Diabetul zaharat, nutriția și bolile metabolice. Tratat. 2nd Vol. Cluj-Napoca: Echinoux; 2010. p:658-692*

5. Hâncu N, **Rusu A**, Nita C. Diabetul zaharat, prediabetul și cancerul. In Hâncu N, Roman G, Vereșiu IA (editors). Diabetul zaharat, nutriția și bolile metabolice. Tratat. 2nd Vol. Cluj-Napoca: Echinoux; 2010. p:714-730

**Scientific papers communicated or published in abstract books of international conferences:**

1. LE Rosca, DA Todea, **A Rusu**. Reliability and validity of the Romanian version of the Epworth sleepiness scale. European Respiratory Society Annual Congress, 24-28 September 2011, Amsterdam, Nederland
2. **Adriana Rusu**, Doina Todea, Loredana Rosca, Cristina Nita, Cornelia Bala. The development of a sleep apnea screening program in Romanian type 2 diabetic patients: a pilot study. EASD Diabetes & Cardiovascular Disease Study Group – The Second Annual Meeting, 5-7 November 2009, Cluj-Napoca, Romania
3. Cornelia Bala, **Adriana Rusu**, Cristina Nita, Ramona Stefan, Georgiana Nicolescu, Denise Giurgiuman. Time-dependent relationship of diabetes, hypertension and ischemic heart disease and occurrence of heart failure in patients with diabetes? EASD Diabetes & Cardiovascular Disease Study Group – The Second Annual Meeting, 5-7 November 2009, Cluj-Napoca, Romania
4. Nita C, **Rusu A**, Bala C, Hancu N. Predictors of postprandial hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2008;51(Suppl1):S430
5. Nita C, **Rusu A**, Bala C, Hancu N. The ability of hypertensive waist to predict cardiovascular risk. The 2nd World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy). Abstract book 2008; 73A
6. Bala C, **Rusu A**, Nita C, Stefan R, Nicolescu G, Giurgiuman D, Hancu N. The association of the metabolic syndrome with heart failure in patients with diabetes. The 2nd World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy) Abstract book 2008;16A
7. Roman G, **Rusu A**, Bala C, Nita C, Hancu N. Sensitive cutoff point of waist circumference for screening of cardiovascular risk factors. The 2nd World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy). Abstract book 2008;85A
8. C. Bala, C. Nita, **A. Rusu**, G. Nicolescu, D. Giurgiuman, G. Roman, N. Hancu. Relationship of prolonged QTc interval with other risk factors than glycaemic control in individuals with type 2 diabetes. 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 17-21.09.2007, Amsterdam, The Netherlands
9. Cristina Nita, **Adriana Rusu**, Anca Cerghizan, Nicolae Hancu. The hypertensive waist and cardiovascular risk in type 2 diabetes and general population. Inaugural International Workshop CDRTU, 27-29.04.2006, București, Romania

**Scientific papers communicated or published in abstract books of national scientific meetings:**

1. **Adriana Rusu**. Somnul: veriga lipsă în prevenirea obezității? Al 6-lea Congres Național de Obezitate. 13-15 Octombrie 2011 Cluj-Napoca
2. Crăciun Anca, **Adriana Rusu**, Cristina Niță, N.Hâncu. Predicția insulinorezistenței prin bioimpedanță electrică. Al 6-lea Congres Național de Obezitate. 13-15 Octombrie 2011 Cluj-Napoca
3. Nicolae Hancu, **Adriana Rusu**, Cornelia Bala. Corelatia dintre tulburarile respiratorii in timpul somnului si diabetul zaharat tip 2. Central Europe Sleep Training Course, 9-10 Octombrie 2009, Cluj-Napoca, Romania

4. **Rusu A**, Nita C, Ștefan R, Filimon A, Kicsi Matzus I, Hancu N. The influence of postprandial hyperglycemia on QT interval in patients with type 2 diabetes. The 7th National Congress of the Romanian Federation of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. Abstract book 2008; 7-8
5. Florea M, Nita C, **Rusu A**, Hancu N. EPIDIAB 2008 in Cluj county. The 7th National Congress of the Romanian Federation of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. Abstract book 2008; 46-47
6. Bala C, **Rusu A**, Nita C, Ștefan R, Nicolescu G, Giurgiuman D, Hancu N. Relația temporală dintre diagnosticul diabetului, hipertensiunii arteriale, cardiopatiei ischemice și apariția insuficienței cardiace la persoanele cu diabet. Cercetări experimentale & medico-chirurgicale 2008;Suppl 1-2:5
7. Nita C, **Rusu A**, Bala C, Gribovschi M, Moroșanu A, Hâncu N. The importance of continuous glucose monitoring in assessing glucose control in patients with type 2 diabetes. Advanced Technologies/Treatments for Diabetes. Cercetări experimentale & medico-chirurgicale 2008; pg 107
8. **Adriana Rusu**, Cristina Pop, Cristina Nita, Cornelia Bala, Ildiko Kicsi Matyus. Predictors Of Visceral Fat Measured By Ultrasonography In Patients With Type 2 Diabetes. Al 34-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, 20-23.05.2008, Sinaia, Romania
9. Cristina Nita, **Adriana Rusu**, Ramona Ștefan, Cornelia Bala, N. Hancu. Basal vs. postprandial blood glucose in prediction of coronary heart disease risk in patients with type 2 diabetes. The 6<sup>th</sup> National Congress of Romania Diabetes Federation, 7-10 Noiembrie 2007, Cluj-Napoca, Romania
10. Cornelia Bala, **Adriana Rusu**, Cristina Nita, Ramona Ștefan, Georgiana Nicolescu, Denise Giurgiuman. Screeningul insuficienței cardiace la persoanele cu diabet zaharat dubleaza prevalenta asocierii celor doua conditii. The 6<sup>th</sup> National Congress of Romania Diabetes Federation, 7-10 Noiembrie 2007, Cluj-Napoca, Romania
11. Mirela Florea, Cristina Nita, Alina Buduru, **Adriana Rusu**, Nicolae Hancu. EPIDIAB 2007 Cluj. The 6<sup>th</sup> National Congress of Romanian Diabetes Federation, 7-10 Noiembrie 2007, Cluj-Napoca, Romania
12. N. Hancu, C.Nita, G. Roman, C Bala, A. Cerghizan, **A. Rusu**. The importance of hypertensive waist in screening for the metabolic syndrome in general population. The 33th National Congress of Romanian Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases Society, 16-19.05.2007, Bucuresti
13. Cristina Nita, **Adriana Rusu**, Georgiana Nicolescu, Nicolae Hancu. Postprandial hyperglycemia and cardiovascular risk factors in persons with type 2 diabetes. The 5<sup>th</sup> National Congress of Romanian Diabetes Federation, 15-18.11.2006, Craiova, România
14. Mirela Oprean, Alina Buduru, **Adriana Rusu**, Georgiana Nicolescu, Nicolae Hâncu. EpiDiab 2006 in Cluj County. The 6<sup>th</sup> National Congress of Romanian Diabetes Federation, 15-18.11.2006, Craiova
15. Livia Duma, **Adriana Rusu**, Mihaela Gribovschi, Cristina Reit, Simona Chisalita, Monica Lupșor. Visceral adipose tissue and perirenal fat measured by ultrasonography as markers of insulin resistance in persons with type 2 diabetes. The 4<sup>th</sup> National Congress of Romania Diabetes Federation, 16-18.11.2005, Cluj-Napoca

16. **Adriana Rusu**, Simona Chisalita, Mihaela Gribovschi, Cristina Reit, Livia Duma. Effects of hyperglycemia on QT interval in subjects with diabetes mellitus. The 31th National Congress of Romanian Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases Society, 24-27.05.2005, Timișoara
17. Mihaela Mociran, Mihaela Gribovschi, **Adriana Rusu**, Melinda Pavel, Livia Duma. Alcohol intake and the metabolic syndrome among people with type 1 or type 2 diabetes. The 3<sup>th</sup> National Congress of Romanian Diabetes Federation, 10-12.11.2004, Arad

### **Postgraduate Training**

1. Basics on Good Clinical Practice for Investigators, Cluj-Napoca, România, 05 Oct 2010
2. Central Europe Sleep Training Course, Cluj-Napoca, România, 09-10 Oct 2009
3. The first Diabetes & Cardiovascular Diseases Postgraduate Course, Sibiu, 03-05 Nov 2008
4. The 6th EASD Advanced Postgraduate Course Type 2 diabetes and its chronic complications, Cluj-Napoca, România, 05-08 Nov 2007
5. Clinical Research, ICH-GCP & Route Map of a Clinical Trial, Sinaia, 24-25 Mar 2007
6. The 4th EASD Advanced Postgraduate Course „Type 2 diabetes and its chronic complications“, Cluj-Napoca, România, 14-16 Nov 2005
7. The 2nd EASD Advanced Postgraduate Course „Type 2 diabetes and its chronic complications“, Cluj-Napoca, România, 11-12 Nov 2003